

# Psychofarmacologische behandeling van cognitieve functiestoornissen bij de ouder wordende mens

Citation for published version (APA):

Jolles, J., & Verhoeven, W. M. A. (1984). Psychofarmacologische behandeling van cognitieve functiestoornissen bij de ouder wordende mens: huidige mogelijkheden. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 15(4), 139-150.

## Document status and date:

Published: 01/01/1984

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

# Psychofarmacologische behandeling van cognitieve functiestoornissen bij de ouder wordende mens: huidige mogelijkheden

J. Jolles en W.M.A. Verhoeven\*

**Samenvatting.** De cognitieve functiestoornissen die voorkomen bij seniele demantie, onttrekken zich tot nu toe aan een effectieve farmacotherapie. Dit artikel geeft een kritische evaluatie van de strategieën die tot heden zijn gebruikt om deze stoornissen te behandelen. Daartoe wordt een beschrijving gegeven van de aard van de cognitieve veranderingen die gewoonlijk worden aangetroffen, en van het cerebrale substraat van geheugenprocessen. Vervolgens worden de verschillende behandelingsstrategieën toegelicht, evenals de rationale achter het gebruik van de verschillende farmaca. Veel aandacht wordt daarbij gegeven aan cholinerge farmaca en aan neuropeptiden. Er wordt geconcludeerd dat een behandeling met geen van de heden gebruikte stoffen leidt tot een klinisch relevant effect op de cognitieve functies. De neuropeptiden kunnen wellicht in de toekomst bijdragen tot het ontwikkelen van nieuwe therapeutische mogelijkheden.

**Summary:** *Drug treatment of cognitive deficits in senile dementia: present possibilities.* No class of presently available drugs is able to alleviate the cognitive deficits which accompany senile dementia. The present article critically reviews the strategies which have until now been used to treat these deficits. A description is given of the cognitive deficits which are commonly seen and of the cerebral substrate underlying memory processes. Furthermore, the various treatment strategies are critically reviewed as well as the rationale behind the use of the currently available drugs. It is concluded that no clinically significant improvement of cognitive disturbances can be obtained with the present available drugs. The neuropeptide strategy however may reveal new pharmacotherapeutic possibilities in the near future.

**Trefwoorden:** seniele demantie, acetylcholine, neuropeptiden, hydergine, neuropsychologie, geheugenstoornissen.  
T Gerontologie en Geriatrie 1984; 15: 139-150

## 1. Inleiding

De term 'demantie' werd oorspronkelijk gebruikt als beschrijving voor een verminderd intellectueel functioneren. Toch heeft onderzoek naar de cognitieve veranderingen bij veroudering en demantie, en de psychofarmacologische beïnvloeding daarvan, zich vooral gericht op geheugenfunctiestoornissen. Echter, ook veranderingen in taalfuncties, gedragsstoornissen en stoornissen in de emotionele verwerking van wat er in de omgeving gebeurt, zijn een belangrijk aspect van de zich ontwikkelende demantie. Als zodanig is de term 'seniele demantie' (SD) een verzamelnaam van een aantal ziekten waarvan de

uitingsvorm dezelfde is, maar de etiologie zeer heterogeen. De schattingen omtrent de relatieve frequentie van voorkomen van de verschillende ziektebeelden variëren vrij sterk. Toch wordt heden vrij algemeen aangenomen dat in meer dan de helft van de gevallen er sprake is van een seniele demantie van het Alzheimer-type (SDAT). In circa 10% zou er sprake zijn van een multi-infarct demantie en in circa 20% van een combinatie van beide. Nog eens 20% van de gevallen betreft een andere etiologie, zoals normale-druk-hydrocephalus, metabole of endocriene ziekten, geneesmiddelenintoxicaties, intracraniele ruimte-innemende processen, M. Parkinson, M. Huntington, M. Creutzfeld-Jacob, M. Pick, etc.<sup>1-3</sup>

Met betrekking tot de objectivering van cognitieve stoornissen bij de verschillende populaties dementerende patiënten blijkt allereerst de heterogeniteit. Iedere patiënt lijkt een eigen profiel te hebben. Toch blijken er overeenkomsten te bestaan. Op grond van het symptomenprofiel lijkt het bijvoorbeeld mogelijk om een onderscheid te maken tussen verschillende vormen van demantie.<sup>4</sup> SDAT, bijvoorbeeld, lijkt in de vroege stadia gekarakteriseerd te zijn door cognitieve stoornissen, wijzend op pariëtale dysfuncties, terwijl M. Pick is gekarakteriseerd door frontale neocortex-betrokkenheid. Ook in de volgorde waarin de symptomen zich ontwikkelen, lijkt een regelmaat te bestaan.<sup>4,5</sup> De ernst van de demantiële syndromen lijkt direct gecorreleerd met het verlies van functioneel hersenweefsel en wel onafhankelijk van de primaire onderliggende oorzaak.<sup>6</sup> Deze stelling wordt ondersteund door studies naar regionale cerebrale bloeddoorstroming, studies naar zuurstofopname en studies naar glucoseverbruik.<sup>7</sup>

Doordat de uitingsvorm van seniele demantie zo divers is, evenals de aard van het pathogenetisch proces, kan er theoretisch geen sprake zijn van één bepaalde behandelingswijze van al deze verschillende ziektebeelden. In het laatste decennium is veel onderzoeksaandacht besteed aan het vinden van verschillende strategieën voor psychofarmacologische beïnvloeding van de gestoorde cognitieve functies. Zoals boven betoogd, is de differentiatie tussen verschillende ziektebeelden hierin een groot probleem. De vaststelling van de stoornissen en de evaluatie

\* De auteurs zijn werkzaam in de Psychiatrische Universiteitskliniek te Utrecht als respectievelijk neuropsycholoog/neurochemicus en zenuwarts.

van het eventuele behandelingseffect zijn ook nog steeds zeer moeilijk. Ook bestaan er methodologische problemen van farmacologische aard, die de voortgang belemmeren. Dit artikel beoogt derhalve om een overzicht te geven van de verschillende psychofarmacologische strategieën die heden worden gevolgd, met hun mogelijkheden en beperkingen. Een beschrijving van de aard van de klachten en stoornissen die het object vormen van de biologische behandelingswijze, wordt gegeven in de volgende paragraaf.

## 2. De neuropsychologie van veroudering en dementie

Recente overzichtsartikelen over cognitieve veranderingen bij seniele dementie én bij niet-demente oudere mensen laten overduidelijk zien dat er een leeftijdsafhankelijke achteruitgang is in vrijwel alle geteste cognitieve functies.<sup>4 5 8 9</sup> Ook de 'normale' ouder wordende mens wordt gekarakteriseerd door een achteruitgang in intellectueel functioneren, geheugen, taalfuncties, probleemoplossen en waarneming.<sup>8</sup> Wel lijkt het erop dat er bepaalde aspecten van gedrag zijn, die meer zijn aangedaan dan andere. Ouderen zijn bijvoorbeeld niet minder goed in taken waarin ze zich kunnen baseren op goed-vastgelegde vaardigheden en kennis. Zij presteren echter slecht op taken die de verwerking van nieuwe informatie betreffen. Dit geldt vooral in situaties waarin de planning van nieuwe activiteiten of het actieve gebruik van codeerstrategieën (bijv. 'ezelsbruggetjes') in het recente geheugen belangrijk is. Bovendien is er een tendentie naar inflexibiliteit, naar voorzichtigheid, en naar conservatisme. Binnenkomende zintuiglijke prikkels lijken te lang te blijven hangen en bemoeilijken daardoor het vastleggen van weer later komende prikkels. Tevens neemt de snelheid van informatieverwerken af, hetgeen zich kan uiten als een geheugenstoornis. Van een snelle opvolging van prikkels in de omgeving kan immers slechts een gering aantal voldoende lange tijd worden vastgehouden om in het geheugen opgeslagen te worden.<sup>4 9 10</sup>

Opmerkelijk is, dat het klinisch én het wetenschappelijk onderzoek naar de seniele dementie eenzelfde beeld oplevert als dat wat gevonden wordt bij 'normale veroudering'. Met betrekking tot de seniele dementie van het Alzheimer-type is tot dusver geen evidentie gevonden, dat het patroon van cognitieve functiestoornissen (althans in de vroege stadia) anders is dan bij 'gewone' veroudering. Natuurlijk presteren de dementerende patiënten op een significant lager niveau dan leeftijdsgenoten, maar er is over het algemeen geen verschillend patroon.<sup>4</sup> Dat is

wél het geval bij andere vormen van dementie. Zo vertoont de (pre-)seniele dementie van het type Pick vooral gedrags- en planningsstoornissen die karakteristiek zijn voor betrokkenheid van de frontale neocortex.<sup>5</sup> Ook de dementieën die voornamelijk berusten op vaatstoornissen ('multi-infarct dementie'), kunnen in principe worden onderscheiden van SDAT op grond van een verschillend profiel van cognitieve functiestoornissen. Dit betekent dat, aan de hand van *neuropsychologische gegevens* alleen, de SDAT beschouwd kan worden als 'versnelde veroudering'. Het is belangrijk om vast te stellen, dat dit een controversiële opvatting is: sommige auteurs komen op grond van *neurobiologische gegevens* tot eenzelfde visie, terwijl anderen vaststellen dat de cerebrale processen die ten grondslag liggen aan 'normale' veroudering, verschillend zijn van die bij SDAT.<sup>11</sup>

Samenvattend: de verkregen gegevens zijn niet in overeenstemming met de opvatting dat een relatief geïsoleerd geheugendefect ('benign senescent forgetfulness') als enige, of voornaamste cognitieve verandering is geassocieerd met veroudering. Het is dan ook van belang om bij het diagnostisch onderzoek naar een vermoedelijke seniele dementie méér dan alleen de geheugenfuncties te onderzoeken. Ook betekent dit, dat er bij het klinisch geneesmiddelenonderzoek naar de behandeling van geheugenfunctiestoornissen rekenschap gegeven moet worden van het feit dat het eventuele farmacon-effect kan berusten op andere dan alleen geheugeneffecten.

## 3. Over geheugenprocessen en hun cerebraal substraat

De vaststelling dat er bij de seniele dementie sprake is van méér dan alleen stoornissen in geheugenfuncties, is van belang voor het huidige artikel, omdat veel psychofarmacologische research zich bij uitstek op 'het geheugen' heeft gericht. Er is zelfs een internationaal forum dat zulks in haar naam heeft opgenomen ('International Study Group for the Pharmacology of Memory Disorders associated with Aging'). In het licht van het voorafgaande is het van belang om te onderscheiden tussen de verschillende soorten geheugenstoornissen. Dit vooral omdat uit het dierexperiment bekend geworden is, dat verschillende farmaca inwerken op verschillende aspecten van het geheugen.<sup>12</sup>

Nauwkeurig neuropsychologisch onderzoek bij patiënten met subjectieve klachten over het geheugen heeft laten zien dat zo goed als iedere anatomische schade in de hersenen aanleiding kan geven tot geheugenstoornissen. Deze stoornissen kunnen een

weerspiegeling zijn van een 'echte' geheugenstoornis, of ze zijn secundair aan een ander defect zoals een aandachtsstoornis, een planningsstoornis of een algehele traagheid in denken en handelen. Met andere woorden, een geheugenklacht is iets anders dan een geheugenstoornis. Zo blijkt ook bij proefdieren de prestatie op tests voor 'leren' en 'geheugen' gedeeltelijk af te hangen van andere cognitieve functies zoals aandacht en de toestand van activatie en arousal van het dier.<sup>4 12 13</sup>

Bij de mens zijn er verschillende soorten of aspecten van geheugen, met hun eigen anatomische lokalisatie. Zo zijn bijvoorbeeld posterieure neocortex-structuren essentieel voor materiaal- en modaliteits-specifiek geheugen (bijv. voor woorden of gezichten); de frontale neocortex heeft een rol in de vastlegging van nieuwe informatie en het oproepen van oude; het systeem van ascenderende banen naar de frontaalkwab heeft een rol in aandacht en arousal, en diencephalonstructuren en de hippocampus zijn belangrijk voor geheugenconsolidatie.<sup>13 14</sup>

Een onderscheid moet ook gemaakt worden met het 'motorisch leren' ofwel vaardigheidsleren; het cerebraal substraat daarvan is anders dan hetgeen ten grondslag ligt aan 'cognitief leren'. Het cerebellum en verbindingsbanen van en naar de basale ganglia en motorische gebieden in de neocortex zijn daarbij betrokken. Daarom zijn de aspecten van menselijk leren en geheugen die gewoonlijk in de psychofarmacologie worden bestudeerd, anders dan in de niet-humane farmacologie. In laatstgenoemde studies is het relatieve belang van motorisch leren veel groter dan in studies bij de mens, omdat gewoonlijk de motorische reactie van het dier gemeten wordt.

Recent neurobiologisch onderzoek over geheugenprocessen onderscheidt 'intrinsieke' en 'extrinsieke' systemen.<sup>15</sup> Het is in het intrinsieke systeem dat de informatierepresentatie zich ontwikkelt, waarschijnlijk als een permanente verandering in synaptische efficiency in grote neuronale netwerken. Het extrinsieke systeem is het systeem van neuronale banen, dat de informatie-opslag beïnvloedt, moduleert of tot uitdrukking doet komen, maar dat niet zelf het geheugen bevat. Vele geheugenactieve farmaca werken voornamelijk of uitsluitend op het extrinsieke systeem.<sup>12 15</sup>

Concluderend: er zijn verschillende geheugenprocessen die ieder berusten op een ander cerebraal substraat. Daarom is het van belang om de werking van verschillende stoffen te specificeren in termen van werking op verschillende aspecten van geheugen. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten lijdende aan een der vormen van (pre-)seniele dementie, vanwege de verschillende profielen van cognitieve

stoornissen; eveneens omdat bij deze patiënten sprake is van een ander cerebraal substraat dat ten grondslag ligt aan de cognitieve achteruitgang.

#### 4. Cholinerge farmaca

Er zijn verschillende argumenten aan te dragen voor de stelling, dat acetylcholine (ACh) op een of andere manier samenhangt met geheugen en geheugenstoornissen. In de eerste plaats blijkt de prestatie van proefdieren in bepaalde geheugentests verbeterd te kunnen worden door de acetylcholinesteraseremmer fysostigmine. Er is sprake van een bepaald optimaal niveau van acetylcholine beschikbaarheid; wanneer de ACh-spiegels boven dat optimum komen, gaat de prestatie weer achteruit.<sup>16</sup> De effecten van acetylcholine antagonisten zoals scopolamine zijn precies tegengesteld aan die van fysostigmine. Ook blijkt scopolamine geheugenstoornissen te kunnen oproepen, zowel bij apen als bij de mens.<sup>17 18</sup> Zo toonden Drachman en Leavitt aan, dat toedienen van dit farmacon aan jonge vrijwilligers leidt tot cognitieve stoornissen, zoals ook wel gezien worden bij SDAT.<sup>19</sup> Deze stoornissen werden weer opgeheven door fysostigmine.

In de tweede plaats heeft post-mortem onderzoek naar neurochemische veranderingen in het acetylcholinesysteem aangetoond, dat er sprake is van een verminderde activiteit van het enzym dat de laatste stap in de vorming van ACh voor zijn rekening neemt. Door deze verlaging in de choline-acetyltransferase (CAT) ontstaat een aanzienlijke daling van de ACh-synthese. Zulks bleek uit de verlaagde ACh-spiegels die in de liquor konden worden aangetoond.<sup>20</sup> De CAT-deficiëntie bleek positief gecorreleerd met de ernst van de cognitieve functiestoornissen en met de vorming van seniele plaques.<sup>6 21</sup> Dat er geen reductie is in het aantal postsynaptische ACh-receptoren werd geïnterpreteerd als een aanwijzing voor een degeneratie van het gehele cholinerge neuron.<sup>22 23</sup> In de derde plaats is recentelijk aangetoond dat inderdaad bij SDAT sprake is van een degeneratie van cholinerge neuronen, die vanuit de nucleus basalis van Meynert (ter hoogte van de n. caudatus) projecteren naar de neocortex.<sup>24-26</sup>

Op grond van deze gegevens uit pre-klinisch en klinisch onderzoek is een aantal klinische studies verricht bij oudere patiënten met cognitieve functiestoornissen. De meeste studies werden verricht met SDAT-patiënten, en de farmacologische ingreep betrof dan stoffen die de centrale cholinerge activiteit verhogen. Farmacologisch gezien zijn er drie mogelijkheden om dit te bereiken:

1. Stoffen waarvan het werkingsmechanisme berust op een verhoging van de presynaptisch geproduceer-

de en vrijgemaakte ACh. Dit kan theoretisch geschieden door de toediening van ACh-precursors zoals lecithine en choline (par. 4.1).

2. Stoffen die de postsynaptische beschikbaarheid van ACh verhogen door het remmen van de afbraak. De acetylcholinesteraseremmer fysostigmine (par. 4.2) behoort tot deze categorie.

3. Postsynaptisch werkende stoffen die de ACh-receptoren direct stimuleren (cholinomimetica zoals arecoline; par. 4.3).

#### 4.1. Choline en lecithine

Het is gebleken, dat toediening van grote hoeveelheden lecithine (een naam voor het fosfolipide 'fosfatidylcholine') of choline onder bepaalde omstandigheden in staat is om de ACh-concentratie te verhogen.<sup>27</sup> De resultaten van de tot heden uitgevoerde klinische studies met deze stoffen zijn echter over het algemeen zeer teleurstellend geweest. De klinische indruk dat er soms sprake is van een verbetering, wordt namelijk niet geobjectiveerd in het uitgevoerde psychologisch onderzoek.<sup>28,29</sup> De studies verschillen onderling sterk in de dosering lecithine en choline, de duur van de behandeling en de methoden waarmee cognitieve functiestoornissen werden gemeten. Verder leidt het gebruik van lecithine tot een 'vissige' geur, hetgeen een langdurige behandeling contra-indiceert. Een theoretische reden voor het gebrek aan effect betreft de mogelijke alternatieve routes die de toegediende ACh-precursor omzet in andere producten (bijvoorbeeld het in overmaat aanwezige membraanlipide fosfatidylcholine). Een andere reden voor de overwegend negatieve behandelingsresultaten kan zijn gelegen in het feit dat choline alleen de ACh-synthese bevordert, wanneer er tevens een toename is van de vuursnelheid van ACh-neuronen. Onder normale omstandigheden is het precursor-uptake systeem immers volledig verzadigd en vormt dus de beperkende stap.<sup>30</sup> Wanneer het mogelijk zou zijn om choline of lecithine toe te dienen in combinatie met stoffen die de vuursnelheid van de presynaptische neuronenv erhogen, zou op die wijze misschien een effectieve toename van de beschikbare ACh kunnen worden verkregen. Tot nu toe zijn dergelijke vuursnelheid-verhogende stoffen niet voorhanden. Wellicht kunnen stoffen zoals piracetam en de neuropeptiden, welke de neuronale activiteit verhogen, in de toekomst in dit opzicht van belang worden (par. 6 en 7). Een indicatie in deze richting is te vinden in het werk van Friedman et al. en Ferris et al.<sup>31,32</sup> Dezen hebben 10, respectievelijk 15 SDAT-patiënten behandeld met choline in combinatie met piracetam gedurende 1 week. Bij een klein aantal van deze in totaal 25 patiënten werd een

significante verbetering van cognitieve functies vastgesteld. Het zou dus kunnen zijn dat het gaat om een subgroep van SDAT-patiënten die geholpen is met een dergelijke combinatietherapie.

Andere stoffen die de presynaptische vrijmaking van ACh kunnen stimuleren en wellicht derhalve ook de synthese van ACh, zijn guanidine en 4-aminopyridine. Het werkingsmechanisme van deze twee stoffen berust waarschijnlijk op een facilitatie van de calcium influx, waardoor de hoeveelheid ACh toeneemt, die per zenuwimpuls wordt vrijgemaakt. Echter, de initiële toename van de ACh release wordt gevolgd door een afname van de cholinerge transmissie, aangezien de synthese van ACh onvoldoende is om te voldoen aan de toegenomen neuronale behoefte.<sup>33</sup> Klinische studies met deze stoffen zijn bij SDAT nog niet verricht. Theoretisch zou met bijv. 4-aminopyridine een tijdelijke verbetering kunnen worden verwacht van cognitieve functiestoornissen die gerelateerd zijn aan een verminderde synthese van ACh. Een langer durend effect zou verwacht kunnen worden van een behandeling met gecombineerd lecithine of choline en aminopyridines. Echter, ook al zou d.m.v. farmacologische manipulatie de ACh-synthese significant kunnen worden verhoogd, dan moet men zich toch blijven realiseren dat het belangrijkste cerebrale substraat van SDAT gevormd wordt door een verlies van cholinerge neuronen. Therapie met precursors, al dan niet in combinatie met andere stoffen, vereist voldoende functioneel intacte neuronen, die in staat zijn om het verlies van andere neuronen te compenseren. Dit laatste zou bij de patiënt met SDAT wel eens niet meer mogelijk kunnen zijn.

#### 4.2. Fysostigmine

Deze stof zorgt voor een toename van de activiteit van de cholinerge neuronenv. Zij bewerkstelligt dat door een competitieve remming van postsynaptische acetylcholinesterases. Op deze wijze wordt de afbraak van ACh in de synaps geblokkeerd en kunnen de problemen die samenhangen met de toediening van precursors, worden vermeden.

Zowel in de pre-klinische als in de klinische studies is vastgesteld dat intraveneus (i.v.) toegediend fysostigmine een uitermate kleine therapeutische breedte heeft en dat de optimale dosis (0.005-0.05 mg/kg) sterk individueel is bepaald.<sup>16</sup> Voor humane toepassing moet derhalve voor iedere persoon de juiste therapeutische dosis worden vastgesteld. Daarboven veroorzaakt fysostigmine een verslechtering van de cognitieve functies.<sup>34</sup> De hypothese dat SDAT gekarakteriseerd is door geheugenfunctiestoornissen die berusten op een vermindering van



ACh-erge activiteit, werd een kristallisatiepunt voor klinische studies met fysostigmine waarin tevoren de individuele optimale dosis was bepaald. In 5 van de 7 klinische studies met een vaste dosis fysostigmine i.v. werd een lichte tot matige verbetering van cognitieve functies vastgesteld. Hetzelfde geldt voor 3 van de 4 studies met wisselende dosis fysostigmine i.v. In alle studies was het effect echter van tijdelijke aard (voor referenties zie: Johns et al.<sup>29</sup>). De resultaten van de klinische studies met lage doseringen fysostigmine i.v. zijn tot nu toe slechts van theoretisch belang, gezien het ontbreken van een langwerkend en veilig oraal preparaat.

In een recente studie van Thal et al.<sup>35 36</sup> werden patiënten in een vroeg stadium van SDAT behandeld met oraal toegediend fysostigmine in combinatie met lecithine. Ook dit leverde slechts matige positieve resultaten op en ook deze waren slechts van tijdelijke aard.

Evenals voor de choline-precursors geldt voor de acetylcholinesteraseremmers dat het therapeutische effect vooral afhangt van de mate waarin nog een intact cerebraal substraat (i.c. het presynaptische cholinerge neuron) aanwezig is.

#### 4.3. Postsynaptische cholinomimetica

De problemen met presynaptische agonisten en acetylcholinesteraseremmers zouden te overbruggen zijn door toediening van cholinomimetica welke direct postsynaptisch aangrijpen. Arecoline is een postsynaptisch werkend cholinomimeticum dat eveneens m.b.t. de dosering een zeer kleine therapeutische breedte heeft. Christie et al. behandelden in 1981 een kleine groep patiënten met preseniele demantie met arecoline dat i.v. werd toegediend per infuus.<sup>37</sup> Er werd een significante verbetering van cognitieve functies waargenomen. Arecoline heeft echter een zeer korte halfwaarde-tijd en is bovendien alleen geschikt voor i.v. toediening per infuus. De betekenis is in dit stadium derhalve uitsluitend van theoretisch belang.

#### 4.4. Conclusies van de studies met cholinerge farmaca

Farmacologische verbetering van de cholinerge activiteit bij patiënten met SDAT heeft duidelijk gemaakt dat in een aantal gevallen een tijdelijke verbetering van cognitieve functies kan worden bereikt. De negatieve resultaten kunnen samenhangen met de degeneratie van het presynaptische cholinerge neuron; indien de CAT-activiteit te veel is verlaagd, is het niet meer mogelijk precursors om te zetten in acetylcholine. Indien de postsynaptische receptoren

niet meer intact zijn, heeft een verhoging van de ACh-concentratie d.m.v. anti-cholinesterases of choline-agonisten geen effect meer. Tenslotte kunnen ook andere stoffen welke essentieel zijn voor de synthese van ACh, deficiënt zijn, zoals acetylcoenzym-A, ATP of cyclisch AMP.

### 5. Catecholamines

Catecholamine agonisten en antagonist hebben een tegengesteld effect op de prestatie van proefdieren in bepaalde 'leer- en geheugentests'. Toch wordt een depletie van centrale catecholamines door bepaalde stoffen (bijvoorbeeld reserpine) niet vergezeld door amnesie.<sup>15</sup> Die studies die een correlatie vonden tussen centrale noradrenaline spiegels en retentie ('onthouden'), wijzen veeleer op het belang van stress en van een optimaal arousalniveau dan op dat van geheugen als zodanig.<sup>38 39</sup> Perifere catecholaminerge banen blijken een fysiologische rol te spelen in geheugenprocessen. Deze mediëren de perifere epifenomenen van arousal en helpen het organisme om optimaal voorbereid te zijn voor de adaptatie aan een veranderende omgeving. Het is interessant dat een verbeterde prestatie alleen in die subjecten wordt gevonden, die suboptimaal presteren. Bovendien blijkt een te hoge dosis een tegengesteld effect te kunnen hebben.<sup>39</sup> Zo'n dosis-effect werd ook gerapporteerd in verband met studies naar de effectiviteit van acetylcholine (par. 3) en doet denken aan de bekende U-vormige relatie tussen arousal en prestatie.

Catecholamines schijnen dus op een verschillende manier te zijn betrokken bij geheugenprocessen dan acetylcholine. Ze zijn wellicht een onderdeel van het extrinsieke systeem (par. 3) en liggen ten grondslag aan cognitieve functies zoals (selectieve) aandacht. Ze reguleren waarschijnlijk de staat van activatie of arousal die essentieel is voor de geheugenvorming. Klinisch onderzoek naar de mogelijke toepassing van adrenerge stoffen bij SDAT is nog nauwelijks verricht. Wel is bij patiënten met SDAT vastgesteld, dat er sprake is van een significante vermindering van noradrenerge neuronen in de locus coeruleus, in verschillende neocortexgebieden en in andere hersengebieden.<sup>40</sup> Tot nu toe zijn er echter nog geen stoffen gesynthetiseerd, die zo selectief zijn en zo vrij van bijwerkingen dat ze klinisch kunnen worden toegepast.

### 6. Neuropeptiden

#### 6.1. Vasopressine-achtige peptiden

Het onderzoek naar een betere vaststelling van ge-

heugenstoornissen en aspecten daarvan kan om verschillende redenen relevant zijn voor (biologische of niet-biologische) behandelingsvormen (zie: Jolles<sup>13 41</sup>). In de eerste plaats worden door verschillende onderzoekers vaak verschillende en ongevoelige methoden gebruikt, en wordt bij het testen van voor/na-effecten geen gebruik gemaakt van parallelle test-versies. Voorts worden in het klinisch geneesmiddelenonderzoek patiënten vaak grof geclassificeerd, hetgeen impliceert dat één diagnostische groep vaak een veelheid aan soorten stoornissen kan bevatten. Een opsplitsing in deelaspecten is dan belangrijk. Tenslotte kan het feit dat bepaalde geheugenklachten kunnen berusten op een zeer verschillend cerebraal substraat, een reden zijn voor de vaak verwarrende en moeilijk te interpreteren onderzoeksgegevens. Als adstructie van deze stelling wordt hierna een overzicht gegeven van de tot nu toe verrichte klinische trials naar het effect van vasopressine-achtige neuropeptiden op geheugenfuncties.

Recentelijk is men geïnteresseerd geraakt in het gebruik van neuropeptiden in de kliniek. Deze interesse is vooral gebaseerd op dierexperimenteel onderzoek, verricht met peptiden afgeleid van de hypofysehormonen ACTH en vasopressine<sup>42-44</sup>. Vasopressine-achtige stoffen bleken aspecten van de leerprestatie van normale ratten te verbeteren. Ook bij dieren die zijn gekarakteriseerd door slecht leren en onthouden (na hypofysectomie, CO<sub>2</sub>-behandeling of behandeling met eiwitsyntheseremmers), bleek de prestatievermindering tegengegaan te worden door vasopressine. Dat dit peptidehormoon betrokken is bij de leerstoornis, bleek bij ratten die gekenmerkt zijn door geen of te weinig endogeen vasopressine. Deze dieren hadden een stoornis in de prestatie op bepaalde leertaken en het toedienen van vasopressine hielp om deze stoornis op te heffen. Het is zeer waarschijnlijk dat er sprake was van een direct effect van het peptide op het centraal zenuwstelsel. Zo zijn er uitgebreide systemen van vasopressinerge neuronen in de hersenen aangetoond,<sup>45</sup> en blijkt veel minder van de stof nodig te zijn na centrale dan na perifere toediening.<sup>13</sup>

Op grond van de bevindingen in het pre-klinisch onderzoek zijn pogingen ondernomen om vasopressine-achtige stoffen in de kliniek toe te passen bij personen lijdend aan geheugenfunctiestoornissen (voor een overzicht zie: <sup>13 41</sup>). Sinds de eerste publicaties in 1978 zijn er vrij veel klinische studies uitgevoerd. Zoals gezegd, bestaat er nogal wat verschil tussen de verschillende onderzoeken, zodat een goede evaluatie niet goed mogelijk is. Vrij veel publicaties hadden bijvoorbeeld betrekking op open, niet-gecontroleerde studies. Ook behandelingsparameters zoals de dosering en de aard van het gebruikte

peptide zijn zeer verschillend. Dit laatste is zeer relevant, aangezien het 'moederhormoon' lysine<sup>8</sup>-vasopressine (LVP) inwerkt op nierfunctie en bloeddruk, en het veelgebruikte DDAVP (desamino-D-arginine<sup>8</sup>-vasopressine) invloed heeft op de nierfunctie.

Het peptide dat in dierexperimenten bewezen heeft enkel nog op de cognitieve functies te werken, is DGAVP (desglycinamide-arginine<sup>8</sup>-vasopressine). Dit is in de kliniek nog niet veel gebruikt. Het is duidelijk, dat een behandeling met een stof die somatische bij-effecten heeft (LVP en DDAVP), met voorzichtigheid geëvalueerd moet worden, omdat de cognitieve effecten secundair kunnen zijn aan de somatische.<sup>13</sup>

Bij bejaarden en demente personen zijn een vrij groot aantal studies gedaan. De eerste studie naar het potentiële klinische effect van vasopressine is gerapporteerd door Legros en medewerkers.<sup>46</sup> Zij vonden dat twaalf oudere patiënten (50-64 jaar oud) die vanwege somatische klachten waren opgenomen, een significante verbetering vertoonden op bepaalde aandachts- en geheugentests. Ook bij seniel demente patiënten van ca. 80 jaar oud bleek een enkele toediening van LVP in staat om de prestatie op een woordenleertaak bij 9 van de 10 patiënten te verbeteren.<sup>47</sup> Ook Weingartner en medewerkers vonden dat één enkele toediening van DDAVP het geheugen voor woorden verbetert bij patiënten lijdend aan progressieve dementie.<sup>48</sup> Dit werd ook in latere studies gevonden; de dementerende patiënten bleken beter in staat om de juiste woorden te noemen, als een verbaal ezelsbruggetje gegeven werd. Deze auteurs suggereerden dat het peptide helpt om de toegang tot het geheugen voor woorden te verbeteren. Ook de snelheid van handelen en bewegen was groter na behandelen.<sup>49</sup>

Dat 'snelheid' een factor is in de peptide-effecten, is ook gesuggereerd door anderen. In een studie naar het effect van LVP bij zorgvuldig gediagnostiseerde Alzheimer-patiënten werd geen effect gevonden op geheugen, leren en visuele perceptie, maar wel op een reactietijdtest.<sup>50 51</sup> Zo werden door weer anderen gegevens naar voren gebracht, die moeten aantonen dat LVP een verandering in evoked responses teweegbrengt, die dan een maat zou zijn voor grotere alertheid. Ook Tinklenberg, die geen objectiveerbaar effect vond van DDAVP of DGAVP op SDAT, had de indruk dat sommige patiënten wat energiever en minder depressief waren.<sup>52</sup> Dit gold vooral voor de relatief milde gevallen. Ook onze eigen studies brengen zo'n interpretatie naar voren (Jolles en Verhoeven, niet gepubliceerd): Uit een gemengde populatie van patiënten met geheugenklachten rapporteerden vier bejaarde patiënten dat ze sneller konden werken en denken,

en meer energie en initiatief hadden. De subjectieve veranderingen werden alleen gerapporteerd in de periode van actieve behandeling met het geneesmiddel (in een dubbel-blinde cross-over studie).

Uit deze onderzoeken is het belang gebleken van de methoden voor het vaststellen van de behandelingseffecten. Sommige methoden zijn niet gevoelig genoeg of ze meten de verkeerde aspecten van het cognitief functioneren.<sup>13</sup> Dit kan het geval zijn bij sommige studies met negatieve bevindingen. Zo vond Jenkins geen enkel effect van DDAVP bij SDAT-patiënten,<sup>53</sup> evenmin als Franceschi en medewerkers in SDAT en multi-infarct dementie.<sup>54</sup> Een andere factor die bepalend lijkt te zijn voor al dan niet optreden van een peptide-effect, lijkt te berusten op de ernst en uitgebreidheid van het anatomisch letsel. In onze eigen onderzoeken bleken alleen relatief lichte gevallen van commotio cerebri en van beginnende dementie zonder aantoonbare cerebrale schade subjectief te verbeteren (ongepubliceerde gegevens). Ook de studies met andere patiëntengroepen leveren informatie op die in overeenstemming is met deze hypothese; bij ernstige trauma capitis-patiënten is geen enkel peptide-effect gerapporteerd en ook bij chronisch alcoholisme (syndroom van Korsakoff, gewoonlijk gekarakteriseerd door uitgebreide diencephale laesies) is alleen in de eerste, open pilot-studie een effect gerapporteerd.<sup>13</sup>

## 6.2. ACTH-achtige stoffen

Peptiden die verwant zijn aan het hypofysehormoon ACTH, spelen een rol bij de cerebrale organisatie van adaptief gedrag.<sup>42,55</sup> In proefdierexperimenten is gebleken dat hypofyseloze dieren een slechte prestatie leveren in gedragsopstellingen die het zgn. 'voorwaardelijk vluchtgedrag' meten. De slechte leerprestatie werd genormaliseerd door behandeling met adrenocorticotroop hormoon (ACTH), terwijl ook de prestatieverbeterende invloed van de ACTH-achtigen is gevonden bij intacte ratten. Fragmenten zonder bijnierschors-stimulerende activiteit zoals het fragment ACTH<sub>4-10</sub> bleken ook dit effect te kunnen sorteren, hetgeen suggereerde dat de werking van het peptide berust op een direct effect op de hersenen. Ook de bevinding dat na directe applicatie in de hersenen veel minder nodig is van de dosis vereist bij perifere toediening, ondersteunt deze opvatting.<sup>56</sup> Tevens zijn er peptiden gesynthetiseerd, waarvan de werking is gepotentieerd t.o.v. die van het moederpeptide. Het synthetische peptide Org 2766 is een analogon van ACTH<sub>4-9</sub>; het heeft geen steroïdogene activiteit en heeft een duizend maal sterker gedragseffect dan ACTH<sub>4-10</sub>. Doordat het re-

delijk resistent is tegen enzymatische afbraak, kan het oraal worden toegediend.<sup>57</sup> Het blijkt dat de duur van het peptide-effect relatief kort is vergeleken met die van de vasopressine-achtigen. Over de hypothesen die over het peptide-effect naar voren gebracht zijn, bestaat een zekere consensus, in die zin dat ACTH-achtigen een invloed hebben op processen die samenhangen met aandacht en motivatie. De Wied suggereerde dat het peptide tijdelijk de motivationele waarde verhoogt van omgevingsprikkels en wel door selectief een toestand van arousal te induceren in bepaalde limbische structuren.<sup>58</sup>

Met de peptiden ACTH<sub>4-10</sub> en Org 2766 is een aantal studies verricht naar potentiële therapeutische effecten bij de mens. De klinische trials met acuut toegediend ACTH<sub>4-10</sub> of Org 2766 hebben geen consistente effecten opgeleverd op de prestatie op tests die het cognitieve functioneren en geheugen meten. Alleen is vastgesteld dat er een effect kan zijn op de volgehouden aandacht.<sup>59</sup> Recente bevindingen met subchronisch toegediend Org 2766 hebben echter aanwijzingen opgeleverd voor het bestaan van een stemmingsverbeterend effect. In een studie van Ferris en medewerkers werden 50 bejaarden behandeld lijdend aan milde cognitieve stoornissen.<sup>60</sup> Met behulp van een zelfbeoordelvingsvragenlijst werd vastgesteld dat er sprake was van een significante afname in 'depressie' en een toename in het gevoel van 'de dingen aan te kunnen'. Ook 'angst' was verminderd. In een tweede studie werden 35 ernstiger gestoorde geriatrie patiënten behandeld met 40 mg per dag.<sup>61</sup> Een significant effect op een beoordelingslijst werd gevonden op de items 'gedrag op de afdeling' en 'sociaal gedrag'. In andere dubbel-blinde studies met 5, 10 of 20 mg Org 2766 bij bejaarden, werd een effect op 'angst' gevonden en op sociaal gedrag.<sup>62</sup> In weer een andere studie waarin het peptide-effect werd afgemeten aan een andere zelfbeoordelvingsvragenlijst (Profile of Mood Scales; POMS), werd geen significant peptide-effect gevonden.<sup>63</sup> In tegenstelling tot bovenbeschreven 'subchronische' studies is met behulp van (zelf)beoordelingsinstrumenten nooit enig effect gevonden van eenmalig toegediend peptide.<sup>57, 62</sup>

De bevinding dat ACTH-achtigen in proefdierexperimenten een invloed hebben op processen die te maken hebben met aandacht en motivatie, heeft geleid tot studies naar dergelijke effecten bij de mens. In een overzicht van de tot op dat moment verrichte studies stelde Gaillard voor, dat ACTH niet zozeer een invloed heeft op de selectieve aandacht, maar veeleer op de 'taak-gerichte motivatie'.<sup>59</sup> Dat wil zeggen, de behandelde persoon blijft gedurende langere tijd gemotiveerd en gericht bezig met een vrij monotone taak. Deze specifieke motivatie is niet te



verklaren als een verandering in algehele motivatie of activatie, omdat door het peptide niet de basale hartslagfrequentie werd veranderd. De nadien verrichte studies met bejaarden hebben geen duidelijke effecten opgeleverd, in tegenstelling tot die met jongere mensen. Zo vond O'Hanlon (Tweede rapport aan Organon, geciteerd in Pigache<sup>57</sup>) geen significant behandelingseffect na toedienen van 20 of 40 mg Org 2766 aan 18 gezonde, alerte bejaarden (leeftijd 63-71 jaar).

In een literatuuroverzicht werd gesteld dat tot nu toe eigenlijk geen consistente activiteit van ACTH<sub>4-10</sub> en Org 2766 is gevonden bij de beïnvloeding van geheugenprocessen.<sup>62</sup> De incidentele positieve bevindingen zijn zeer waarschijnlijk te wijten aan methodologische tekortkomingen zoals een onjuist gebruik van statistische methoden. Ook de tests die worden gebruikt voor het vaststellen van het geheugendefect, zijn vaak slecht; die studies die goede methoden hebben gebruikt, laten echter duidelijk zien dat Org 2766 geen duidelijk effect heeft op geheugenprocessen.

## 7. Stoffen die het hersenmetabolisme verhogen

Sedert een aantal jaren is vrij veel klinisch onderzoek uitgevoerd met stoffen die een algemeen effect lijken te hebben op een aantal metabole processen in de hersenen, en die daarom in de Engelstalige literatuur 'Cerebral Metabolic Enhancers' (CME) worden genoemd.

### 7.1. Dihydroergotoxine (DHE; Hydergine)

Deze stof is oorspronkelijk ontwikkeld als een perifere vasodilatator.<sup>64</sup> Recent is de gedachte geformuleerd dat Hydergine het cerebrale metabolisme verhoogt,<sup>65</sup> en de cerebrale synaptische transmissie verbetert.<sup>66</sup> Dergelijke effecten zouden tot stand komen via een toename van de enzymactiviteit in ganglioncellen, door een verandering in de glucoseopslag in de astrocyten en door een verhoging van het cerebrale zuurstofgebruik.<sup>66</sup>

In 1976 rapporteerden Hughes en medewerkers het eerste overzicht van 12 gecontroleerde studies met 3.0-4.5 mg Hydergine per dag vs. placebo, bij patiënten met SD van verschillende etiologie.<sup>67</sup> Bij de met Hydergine behandelde patiënten werd een geringe, doch significante verbetering van cognitieve functies en motivatie vastgesteld en een afname van depressieve symptomen. In 1979 gaven Yesevage en medewerkers een overzicht van 22 placebo-gecontroleerde studies met hetzelfde resultaat.<sup>68</sup> Het laatste overzicht van McDonald uit 1982 geeft een overzicht van 38 placebo-gecontroleerde studies.<sup>69</sup> In 19

van de 38 studies werd gevonden dat ten minste de helft van de onderzochte symptoomclusters significant was verbeterd met Hydergine. Dit gold met name symptoomclusters samengevat onder de titels 'cognitieve dysfuncties' en 'affectieve symptomen'. Vooral de symptomen 'depressie', 'verwardheid' en 'desoriëntatie' verbeterden met Hydergine.

Uit de statistische analyse van dit groot aantal studies kwam naar voren, dat Hydergine een verbetering teweeg kan brengen van cognitieve functies en depressieve symptomen. Het werkingsmechanisme is echter onduidelijk en het kan bovendien best zijn dat Hydergine primair antidepressief werkt met secundair een verbetering van de cognitieve functies. Zo bleek in een vergelijkende studie tussen Hydergine, Imipramine en een placebo, dat er gedurende 7 weken behandeling geen verschil bestond tussen Hydergine en het placebo. Pas na 9 weken werd met Hydergine een verbetering van de affectieve symptomen gevonden, terwijl op de cognitieve functies volstrekt geen invloed waarneembaar was.<sup>70</sup> In de studie van Gaitz et al. werd pas na 24 weken behandeling een verschil tussen Hydergine en een placebo gezien m.b.t. cognitieve dysfuncties.<sup>71</sup> De conclusie uit de tot dusver uitgevoerde studies naar de effectiviteit van Hydergine moet dus zijn, dat er enige statistische evidentie is dat Hydergine verschilt van een placebo wat betreft verbetering van cognitieve dysfuncties en vermindering van depressieve symptomen. Echter, van een klinisch relevante verbetering is tot dusverre geen sprake geweest, en het is waarschijnlijk dat het gerapporteerde 'cognitieve effect' secundair is aan het stemmingsverbeterend effect.<sup>69</sup>

### 7.2. Piracetam

Piracetam, een derivaat van GABA, behoort tot de groep der nootropica. Giurgea suggereerde in 1976 op grond van dierexperimenteel werk, dat deze stof een 'specifiek effect' zou kunnen hebben op de associatieve en integratieve mechanismen van de hersenen.<sup>73</sup> Dit zou dan resulteren in een direct en positief effect op het psychisch functioneren. Er zijn nu 13 dubbel-blinde placebo-gecontroleerde studies uitgevoerd met Piracetam (voor een overzicht en referenties zie:<sup>69</sup>). Deze onderzoeken betreffen patiënten met milde tot matige dementiële syndromen, waarbij slechts een vage omschrijving van de symptomatologie werd gegeven. De positieve effecten op het korte-termijn geheugen bij jonge vrijwilligers,<sup>74</sup> en op prestatie-maten bij oudere gezonde vrijwilligers,<sup>75</sup> konden in deze studies bij patiënten met dementiële symptomen niet worden bevestigd.<sup>69</sup>

Ook Diesfeldt en medewerkers vonden geen ef-

fect van piracetam bij patiënten met seniele dementie. De onderzochte parameters in dit onderzoek betroffen subscores van de Beoordelingschaal voor Oudere Patiënten (BOP) alsook een aantal psychologische functies (geheugen, perceptie, praxis, taal-expressie en taalbegrip).<sup>76</sup> Een negatieve bevinding met piracetam werd ook gedaan door Meertens.<sup>77</sup>

Recent zijn twee andere nootropica (analoga van Piracetam) getest in elk één klinische studie. Itil et al. gaven gedurende 12 weken Oxiracetam aan SD-patiënten en zagen een lichte verbetering van cognitieve functies.<sup>78</sup> Branconnier et al. gaven gedurende 4 weken Pramiracetam aan SDAT-patiënten en rapporteerden dat zulks een toename van motivationele activiteiten tot gevolg had.<sup>79</sup>

### 7.3. *Andere op het metabolisme werkende stoffen*

#### *Nafronyl*

Dit is een vasodilatator die het glucoseverbruik van de hersenen zou verbeteren.<sup>80</sup> Sedert 1972 zijn een zestal placebo-gecontroleerde studies met 300 mg Nafronyl per dag verricht (voor referenties zie: Branconnier<sup>72</sup>). Hierbij werden slechts marginale verbeteringen van cognitieve functies vastgesteld bij patiënten met SD. Dit marginale effect van Nafronyl zou tot stand kunnen komen via een metaboliet welke het CZS op a-specifieke wijze stimuleert.

#### *Centrophenoxine*

Deze stof geeft bij oude proefdieren een verlaging van de intraneuronale concentratie van het lipofusciene pigment. De stof zou het hersen-carbohydraat metabolisme verhogen via stimulatie van de pentose omzetting. De metaboliet van centrophenoxine beschikt over aspecifieke CZS-stimulerende eigenschappen.<sup>81</sup> In een klein aantal klinische studies met SD-patiënten zijn soms marginale effecten gevonden die van geen therapeutische waarde bleken te zijn.<sup>72</sup>

#### *Vincamine*

Dit is een directe vasodilatator welke het gebruik van glucose door de hersenen verbetert.<sup>82</sup> Deze stof is getest bij een klein aantal patiënten met vasculaire SD en SDAT, en er zijn slechts incidenteel (marginale) positieve effecten gerapporteerd.<sup>72</sup>

#### *Pyrithioxine*

Deze stof zou de opname en het verbruik van glucose door de hersenen verbeteren.<sup>83</sup> In een klein aantal studies met vasculaire SD en SDAT is soms enige verbetering van cognitieve functies gevonden. Grote placebo-gecontroleerde studies zijn nog niet verricht.<sup>72</sup>

### 7.4. *Conclusies*

Van al de genoemde stoffen die het metabolisme in de hersenen verhogen, kan worden gezegd dat zij een niet-specifiek activiteitsverhogend effect hebben. Met objectieve tests is nimmer een positief effect op cognitieve functies aangetoond. Met Hydergine kan wellicht na een langdurige behandeling (meer dan 6 maanden) een positief effect op affectieve symptomen worden verwacht. Met Piracetam is geen enkel positief resultaat verkregen bij patiënten met dementiële syndromen wat betreft cognitieve of emotionele stoornissen. Ondanks het feit dat van geen van de CME's enig verbeterend effect op cognitieve en instrumentele functies is vastgesteld, blijft het de moeite waard nieuwere nootropica afgeleid van GABA (bijv. Piracetam-analoga) klinisch te testen op eventueel therapeutische effectiviteit betreffende cognitieve en gedragsymptomen bij SD.

## 8. *Diversen*

### 8.1. *Opiaat-antagonisten*

Op basis van dierexperimentele gegevens is gesuggereerd dat de endogene opiaten wellicht betrokken zijn bij de regulatie van cognitieve functies.<sup>84 85</sup> Er zijn o.a. aanwijzingen dat opiaat-antagonisten een invloed kunnen hebben op cholinerge en GABA-erge neurotransmitter-systemen. Zo remt intraseptaal toegediend naltrexon de endorfine-geïnduceerde ACh-turnover in de hippocampus.<sup>86</sup> Voorts heeft Roberts in 1981 gepostuleerd dat een afnemende functie van de inhiberende GABA-erge neuronen een belangrijke rol zou kunnen spelen bij beginnen-de SDAT. Dit zou tot gevolg hebben dat neuronale systemen welke door GABA-erge neuronen worden geremd, nu overactief worden. Andere onderzoekers vonden dat enkefaline leidt tot excitatie van de pyramide-cellen in de hippocampus en dat zulks weer geblokkeerd kan worden met naloxon.<sup>87</sup> Deze dierexperimentele gegevens hebben geleid tot twee klinische studies met 1,5 of 10 mg naloxon i.v. bij in totaal 12 SDAT-patiënten.<sup>88 89</sup> Bij 5 van de aldus behandelde patiënten werd een tijdelijke verbetering van cognitieve functies vastgesteld. Het uitvoeren van gecontroleerde studies bij SDAT met de opiaat-antagonisten naloxon of naltrexon zou derhalve te overwegen zijn.

### 8.2. *Anticonvulsiva*

Natrium-valproaat verhoogt de GABA-concentra-

tie in de hersenen. Gezien het postulaat van Roberts, dat een afname van de functie van inhiberende GABA-erge neuronen een belangrijke rol speelt bij beginnende SDAT,<sup>90,91</sup> zou een klinische studie met Natrium-valproaat bij SDAT voor de hand liggen. Bij epileptici en bij niet-epileptische vrijwilligers is een positief effect van Natrium-valproaat op cognitieve functies vastgesteld.<sup>92,93</sup> Studies met deze stof zijn bij SDAT nog niet uitgevoerd.

Hetzelfde geldt voor carbamazepine. Uit het literatuuroverzicht van Matti blijkt duidelijk, dat deze stof over psychotrope effecten beschikt.<sup>94</sup> Studies met carbamazepine bij SDAT zijn tot dusver niet verricht.

### 8.3. Vitamines en spore-elementen

De overweging dat vitamines en spore-elementen betrokken zijn bij cognitieve functies, is gebaseerd op de hypothese dat een tekort aan zink met daarmee gepaard gaand een verhoogde koperconcentratie in het plasma leidt tot een stoornis in het transport van vitamine B<sub>12</sub> naar het centrale zenuwstelsel.<sup>95</sup> Op grond hiervan werd door Van Tiggelen et al. een succesvolle behandeling met vitamine B<sub>12</sub> in combinatie met Taurizine<sup>R</sup> (Zink-DL-aspartaat + taurine) gemeld bij een aantal patiënten met een organisch psychosyndroom.<sup>96</sup> Meer gecontroleerde klinische studies dienen echter uitgevoerd te worden alvorens een uitspraak kan worden gedaan omtrent de relevantie van deze hypothese.

### 9. Slotopmerkingen

In dit artikel is een overzicht gegeven van de huidige stand van zaken betreffende de farmacotherapeutische mogelijkheden bij patiënten met cognitieve functiestoornissen. In het algemeen kan worden geconcludeerd dat de resultaten van alle tot nu toe gevolgde behandelingsmethoden beperkt zijn. Een uitzondering hierop vormen wellicht de neuropeptiden die, wanneer toegepast in het allereerste begin van het proces dat uiteindelijk leidt tot een seniele demantie, een bijdrage zouden kunnen leveren aan het 'herstel' van de cognitieve functiestoornissen of het valide houden van de betrokken persoon.

Het toekomstig onderzoek dient vooral gericht te zijn op het nader specificeren van stoornissen welke geschikt zijn voor een behandeling met bijv. neuropeptiden. Dit kan alleen geschieden wanneer meer gevoelige en objectieerbare methoden ter beschikking komen voor vroegtijdige diagnostiek en evaluatie van het behandelingseffect. Deze methoden kunnen wellicht ontwikkeld worden uit de huidige neuropsychologische technieken (zie Jolles<sup>97</sup>) en aange-

vuld worden met niet-invasieve onderzoeksmethoden zoals de positron emissie tomografie (PET-Scan) en magnetische kernspin resonantie (NMR). Op die wijze kan wellicht meer inzicht verschaft worden in het functioneren van het cerebraal substraat. Bovendien zou dan op meer rationele gronden kunnen worden beslist tot het toepassen van selectieve behandelingsstrategieën welke van zowel biologische als niet-biologische aard kunnen zijn.

### Literatuur

1. Azorin JM, Mattei JP. Les pseudo-démences. Problèmes cliniques et pathogéniques. *L'Encéphale* 1983; IX: 175-91.
2. Schneek MK, Reisberg B, Ferris SH. An overview of current concepts of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 165-73.
3. Smith JS. The investigation of dementia: Results in 200 consecutive admissions. *Lancet* 1981; 1: 824-7.
4. Jolles J, Hijman R. The neuropsychology of aging and dementia. *Developments in Neurology* 1983; 7: 227-50.
5. Strub RI, Black FW. Alzheimer's/Senile Dementia. In: Strub RI, Black FW, eds. *Organic Brain Syndromes*. Philadelphia: F.A. Davis Co., 1981: 119-64.
6. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergman K, Gibson PH, Perry RH. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J* 1978; 2: 1457-9.
7. Blass JP. Metabolic dementias. In: Amaducci L, Davison AN, Antuono P, eds. *Aging of the Brain and Dementia*. New York: Raven Press, 1980; 261-70.
8. Botwinick J. Neuropsychology of Aging. In: Filskov SB, Boll TJ, eds. *Handbook of Clinical Neuropsychology*. New York: Wiley, 1981: 135-71.
9. Miller E. The nature of the cognitive deficit in dementia. In: Miller NE, Cohen GD, eds. *Clinical aspects of Alzheimer's disease and senile dementia*. New York: Raven Press, 1981: 103-20.
10. Diesfeldt HFA. *De draad kwijt: Over organisatie van het geheugen bij demantie*. Proefschrift, RU Utrecht. Deventer: Van Loghum Slaterus, 1983.
11. Gispen WH, Traber J. Aging of the brain. *Developments in Neurology* 1983; 7.
12. Jolles J. The pharmacology of memory. *International Medicine* 1983; 3: 2-5.
13. Jolles J. Vasopressin-like peptides and the treatment of memory disorders in man. *Prog Brain Res* 1983; 60: 169-82.
14. Newcombe F. Memory: A neuropsychological approach. *Trends Neurosci* 1980; 3: 179-82.
15. Squire LR, Davis HP. The pharmacology of memory: A neurobiological perspective. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1981; 21: 323-56.
16. Bartus RT. Physostigmine and recent memory effects in young and aged nonhuman primates. *Science* 1979; 206: 1087-9.
17. Bartus RT. Evidence for a direct cholinergic involvement in the scopolamine-induced amnesia in monkeys: Effects of concurrent administration of physostigmine and methylphenidate with scopolamine. *Pharmacol Biochem Behav* 1978; 9: 833-6.
18. Drachman DA. Memory and cognitive function in man: Does the cholinergic system have a specific role? *Neurology* 1977; 27: 783-90.
19. Drachman DA, Leavitt J. Human memory and the cholinergic system. *Arch Neurol* 1974; 30: 113-21.

20. Davis KL, Hsieh JY-K, Levy MI, Horvath TB, Davis BM, Mohs RC. Cerebrospinal fluid acetylcholine, choline, and senile dementia of the Alzheimer type. *Psychopharmacol Bull* 1982; 18: 193-5.
21. Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217: 408-17.
22. Davies P, Verth AH. Regional distribution of muscarinic acetylcholine receptor in normal and Alzheimer's type dementia brains. *Brain Res* 1978; 138: 385-92.
23. Reisine TD, Yamamura HI, Bird ED, Spokes E, Enna SJ. Pre- and post-synaptic neurochemical alterations in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1978; 149: 447-81.
24. Price DL, Whitehouse PJ, Struble RG, et al. Basal forebrain cholinergic systems in Alzheimer's disease and related dementias. *Neurosci Commentaries* 1982; 1: 84-5.
25. Struble RG, Cork LC, Whitehouse PJ, Price DL. Cholinergic innervation in neuritic plaques. *Science* 1982; 216: 413-5.
26. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer's disease and senile dementia: Loss of neurons in basal forebrain. *Science* 1982; 215: 1237-9.
27. Cohen EL, Wurtman RJ. Brain acetylcholine; Increase after systemic choline administration. *Life Sci* 1975; 16: 1095-9.
28. Davis KL, Mohs RC, Davis BM, et al. Cholinomimetic agents and human memory: Clinical studies in Alzheimer's disease and scopolamine dementia. In: Crook T, Gershon S, eds. *Strategies for the development of an effective treatment for senile dementia*. Mark Powley Ass. Inc. 1981: 53-70.
29. Johns CA, Greenwald BS, Mohs RC, Davis KL. The cholinergic treatment strategy in aging and senile dementia. *Psychopharmacol Bull* 1983; 19: 185-98.
30. Goldberg AM. The interaction of neuronal activity and choline transport on the regulation of acetylcholine synthesis. In: Corkin S, Davis KL, Growden JH, Usdin E, Wurtman RJ, eds. *Alzheimer's Disease: A Report of Progress in Research*. New York: Raven Press, 1982: 327-30.
31. Friedman E, Sherman KA, Ferris SH, Reisberg B, Bartus RT, Schneck MK. Clinical response to choline plus piracetam in senile dementia: Relation to red-cell choline levels. *New Engl J Med* 1981; 304: 1490-1.
32. Ferris SH, Reisberg B, Crook T, et al. Pharmacologic treatment of senile dementia: Choline, L-dopa, piracetam and choline plus piracetam. In: Corkin S, Davis KL, Growden JH, Usdin E, Wurtman RJ, eds. *Alzheimer's Disease: A Report of Progress in Research*. New York: Raven Press, 1982: 475-81.
33. Lundh H, Thesleff S. The mode of action of 4-aminopyridine and guanidine on transmitter release from motor nerve terminals. *Eur J Pharmacol* 1977; 42: 411-2.
34. Davis KL, Hollister LE, Overall J, Johnson A, Train K. Physostigmine: Effects on cognition and affect in normal subjects. *Psychopharmacology (Berlin)* 1976; 51: 23-7.
35. Thal LJ, Fuld PA, Masur DM, Sharpless NS. Oral physostigmine and lecithin improve memory in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1983; 13: 491-6.
36. Thal LJ, Fuld PA, Masur DM, Sharpless NS, Davies P. Oral physostigmine and lecithin improve memory in Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull* 1983; 19: 454-6.
37. Christie JE, Shering A, Ferguson J, Glen AIM. Physostigmine and arecoline: Effects of intravenous infusions in Alzheimer presenile dementia. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 46-50.
38. Gold PE, Buskirk R van. Posttraining brain norepinephrine concentrations; correlation with retention performance of avoidance training and with peripheral epinephrine modulation of memory processes. *Behav Biol* 1978; 23: 509-20.
39. McGaugh JH, Martinez JL, Jensen RA, Hessing RB, Vasquez B. Central and peripheral catecholamine function in learning and memory processes. In: Thompson, Shvyrkov, eds. *US-USSR symposium on the neurophysiological mechanisms of goal directed behavior and learning*. New York: Acad Press, 1980.
40. Rossor MN. Neurotransmitters and CNS disease: Dementia. *Lancet* 1982; II: 1200-4.
41. Jolles J, Verhoeven WMA. Neuropeptiden en cognitieve functiestoornissen in de ouder wordende mens. In: Knook DL, Goedhard WJA, red. *Dementie en hersenveroudering*. Gerontologische Reeks. Alphen a/d Rijn: Stafleu, 1981; 2: 103-21.
42. De Wied D. Effects of peptide hormones on behavior. In: Ganong WF, Martini L, eds. *Frontiers in Neuroendocrinology*. London: Oxford Univ. Press, 1969: 97-140.
43. De Wied D. Central actions of neurohypophysial hormones. *Prog Brain Res* 1983; 60: 155-69.
44. De Wied D, Jolles J. Neuropeptides derived from pro-opio-melanocortin: Behavioral, physiological and neurochemical effects. *Physiol Rev* 1983; 62: 976-1059.
45. Buys RM. Intra- and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat: Pathways to the limbic system, medulla oblongata and spinal cord. *Cell Tiss Res* 1978; 192: 423-35.
46. Legros JJ, Gilot P, Seron X, et al. Influence of vasopressin on learning and memory. *Lancet* 1978; I: 41-2.
47. Delwaide PJ, Devoitille JM, Ylief M. Acute effects of drugs upon memory of patients with senile dementia. *Acta Psychiat Belg* 1980; 80: 748-54.
48. Weingartner H, Kaye W, Gold P, et al. Vasopressin treatment of cognitive dysfunction in progressive dementia. *Life Sci* 1981; 29: 2721-6.
49. Kaye WH, Weingartner H, Gold P, et al. Cognitive effects of cholinergic and vasopressin-like agents in patients with primary degenerative dementia. In: Corkin S, et al., eds. *Alzheimer's Disease: A Report of Progress in Research*. New York: Raven Press, 1982: 433-42.
50. Durso R, Fedio P, Brouwers P, et al. Lysine vasopressin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1982; 32: 674-7.
51. Chase TN, Durso R, Fedio P, Tamminga CA. Vasopressin treatment of cognitive deficits in Alzheimer's disease. In: Corkin S, Davis KL, Growden JM, Usdin E, Wurtman RJ, eds. *Alzheimer's Disease: A Report of Progress in Research*. New York: Raven Press, 1982: 457-61.
52. Tinklenberg JR, Pigache R, Pfefferbaum A, Berger PA. Vasopressin peptides and dementia. In: Corkin S, Davis KL, Growden JM, Usdin E, Wurtman RJ, eds. *Alzheimer's Disease: A Report of Progress in Research*. New York: Raven Press, 1982: 463-9.
53. Jenkins JS, Mather HM, Coughlan AK. Effect of desmopressin in normal and impaired memory. *J Neurol Neurosurg and Psychiat* 1982; 45: 830-1.
54. Francheschi M, Tancredi O, Savio G, Smirne S. Vasopressin and physostigmine in the treatment of amnesia. *Eur Neurol* 1982; 21: 388-91.
55. Jolles J, Aloyo VJ, Gispén WH. Molecular correlates between pituitary hormones and behavior. In: Brown JR, ed. *Molecular approaches to neurobiology*. New York: Acad Press, 1982: 285-316.
56. De Wied D. Behavioral effects of intraventricularly administered vasopressin and vasopressin fragments. *Life Sci* 1976; 19: 685-90.
57. Pigache RM. A peptide for the aged? Basic and Clinical Studies. In: Wheatley D, ed. *Psychopharmacology of Old Age*. Oxford: Oxford Univ. Press, 1982: 67-97.
58. De Wied D. Behavioral effects of neuropeptides related to ACTH, MSH and  $\beta$ -LPH. *Ann N Y Acad Sci* 1977; 297: 263-74.

59. Gaillard AWK. ACTH analogs and human performance. In: Martinez JL, Jensen RA, Messing RB, Rigter H, McGaugh JL, eds. *Endogenous peptides and learning and memory processes*. New York: Acad Press, 1981; 181-96.
60. Ferris SH, Reisberg B, Gershon S. Neuropeptide effects on cognition in the elderly. In: Poon, ed. *Selected contemporary issues in the psychology of aging*. Washington: Am Psychol Ass., 1980.
61. Braverman A, Hamdy R, Hendrickson E, Mersner P, Perera J, Pigache RM. *Report to Organon*. 1980.
62. Pigache RM, Rigter H. Effects of peptides related to ACTH on mood and vigilance in man. *Front Horm Res* 1981; 8: 193-207.
63. Brancconier RJ, Cole JO. The effects of Org 2766 on mild senile organic brain syndrome. *Report to Organon*, 1977.
64. Venn RD. Clinical pharmacology of ergot alkaloids in senile cerebral insufficiency. In: Berde B, Schild HO, eds. *Ergot alkaloids and related compounds*. Berlin: Springer, 1978: 533-66.
65. Reisberg B. Empirical studies in senile dementia with metabolic enhancers and agents that alter blood flow and oxygen utilization. In: Crook T, Gershon S, eds. *Strategies for the development of an effective treatment for senile dementia*. Mark Powley Ass., New Canaan, Conn., 1981: 189-208.
66. Loew DM. Pharmacologic approaches to the treatment of senile dementia. In: Amaducci L, Davison AN, Antuono P, eds. *Aging of the brain and dementia*. New York: Raven Press, 1980; 13: 287-94.
67. Hughes JR, Williams JG, Currier RD. An ergot alkaloid preparation (Hydergine) in the treatment of dementia: Critical review of the literature. *J Am Geriatr Soc* 1976; 24: 490-7.
68. Yesavage JA, Tinklenberg JR, Hollister LE, Berger PA. Vasodilators in senile dementia: A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 220-3.
69. McDonald RJ. Drug treatment of senile dementia. In: Wheatley D, ed. *Psychopharmacology of old age*. Oxford Univ Press, 1982: 113-39.
70. Shader RI, Goldsmith GN. Dihydrogenated ergot alkaloids and papaverine: a status report of their effects in senile mental deterioration. In: Klein DF, Gittelman-Klein R, eds. *Progress in Psychiatric Treatment*. New York: Brunner/Mazel, 1976; 2: 540-55.
71. Gaitz CM, Varner RV, Overall JE. Pharmacotherapy for organic brain syndrome in late life. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 839-45.
72. Brancconier RJ. The efficacy of the cerebral metabolic enhancers in the treatment of senile dementia. *Psychopharmacol Bull* 1983; 19: 212-20.
73. Giurgen C. Piracetam: nootropic pharmacology of neurointegrative activity. In: Essman WE, Valzelli L, eds. *Current developments in psychopharmacology*. New York: Spectrum, 1976; 3: 221-74.
74. Dimond SJ, Brouwers EYM. Increase in the power of human memory in normal man through the use of drugs. *Psychopharmacology* 1976; 49: 307-9.
75. Mindus P, Cornholm B, Levander SE, Schalling D. Piracetam-induced improvement of mental performance. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 54: 150-60.
76. Diesfeldt HFA, Cahn LA, Cornelissen AJE. Over onderzoek naar het effect van piracetam (nootropil<sup>®</sup>) in de psychogeriatric. *Ned T voor Gerontologie* 1978; 9: 80-9.
77. Meertens CJ. Een onverstoordbare stoornis. *Onderzoek naar de werking van een psychofarmacum in geval van seniele en arteriosclerotische demantie*. (Scriptie Psychologie, Univ. Leiden, 1977).
78. Itil TM, Menon G, Bozak M, Songar A. Clinical computer analyzed EEG effects of ISF-2522, a piracetam analog (A double-blind controlled trial in patients with organic brain syndrome). *Proceedings of the III World Congress of Biological Psychiatry*, Stockholm, Sweden, June 28-July 7, 1981.
79. Brancconier RJ, Cole JO, Dessain EC, Spera KF, Ghazvini S, DeVitt D. The therapeutic efficacy of pramiracetam in Alzheimer's disease: Preliminary observations. *Psychopharmacol Bull* 1983; 19: 726-30.
80. Meynaud A, Grand M, Belleville M, Fontaine L. Effect of naftidrofuryl on cerebral energy metabolism in the mouse. *Therapie* 1975; 20: 777-8.
81. Nandy K. Further studies on the effects of centrophenoxine on the lipofuscin pigments in the neurons of senile guinea pigs. *J Gerontol* 1968; 23: 82-92.
82. Olpe HR, Steinmann MW. The activating action of vincaamine, piracetam, and hydergine on the activity of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Behav Neural Biol* 1981; 33: 249-51.
83. Becker K, Hoyer S. Studies on cerebral metabolism during pyridoxine treatment. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1966; 188: 200-9.
84. Belluzzi JD, Stein J. Enkephalin and Morphine-induced facilitation of longterm memory. *Soc Neurosci* 1977; 3: 230.
85. Rigter H, Hannan TJ, Messing RB, et al. Enkephalins interfere with acquisition of an active avoidance response. *Life Sci* 1980; 26: 337-45.
86. Moroni F, Cheney DL, Costa E. The turnover rate of acetylcholine in brain nuclei of rats injected intraventricularly and intraseptally with alpha- and beta-endorphin. *Neuropharmacology* 1978; 17: 191-6.
87. Gahwiler BH. Excitatory action of opioid peptides and opiates on cultured hippocampal pyramidal cells. *Brain Res* 1980; 194: 194.
88. Reisberg B, Ferris SH, Anand R, et al. *Naloxone effects in senile dementia of the Alzheimer's type*. Presented at the American College of Neuropsychopharmacology, december 15-17, San Juan, Puerto Rico, 1982.
89. Reisberg B, Ferris SH, Anand R, Mir P, de Leon MJ, Roberts E. Naloxone effects on primary degenerative dementia (PDD). *Psychopharmacol Bull* 1983; 19: 45-7.
90. Roberts E. A speculative consideration of the neurobiology and treatment of senile dementia. In: Crook T, Gershon S, eds. *Strategies for the Development of an Effective Treatment for Senile Dementia*. New Canaan, Conn.: Mark Powley Ass. Inc., 1981: 247-320.
91. Roberts E. Potential therapies in aging and senile dementias. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 396: 165-78.
92. Jaevons PM, Clarke JE. Sodium valproate in the treatment of epilepsy. *Br Med J* 1974; 2: 584-6.
93. Caille EJ. Effets du traitement par le dipropylacetamide sur la vigilance, la perception, les capacités de décision et le sommeil de jeunes adultes normaux. *Psychol Med* 1971; 6: 791-6.
94. Matti S. Carbamazepine pharmacology and clinical uses. *Acta Neurol Scand (Suppl)* 1981; 88(64): 1-202.
95. Burnet FM. A possible role of zinc in the pathology of dementia. *Lancet* 1981; 1: 186-8.
96. Tiggelen CJM van, Peperkamp JPC, Tertoolen HJFW. Assessment of Vitamin B<sub>12</sub> Status in CSF. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 136-7.
97. Jolles J. (Pre)seniele demantie: Neuropsychologische diagnostiek en behandeling met gedragsactieve neuropeptiden. *COBO-Bulletin* (coördinatiecommissie klinisch-chemisch en neurobiologisch onderzoek van de sectie geestelijke gezondheidszorg van de Nationale Ziekenhuisraad), 1984; 17: 12-7.

Correspondentie: Dr. J. Jolles, Psychiatrische Universiteitskliniek, Nicolaas Beetsstraat 24, 3511 HG Utrecht.

Ontvangen: mei 1984; geaccepteerd: juni 1984.